



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

Praca pogładowa/Review

## Pierwotna mielofibroza – przegląd metod leczniczych

### Primary myelofibrosis – review of therapeutic methods

Maria Cioch\*, Paweł Jarosz

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Kierownik: Dr hab. med. Marek Hus, Lublin, Polska



## INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 18.03.2014

Zaakceptowano: 01.04.2014

Dostępne online: 13.04.2014

Słowa kluczowe:

- pierwotna mielofibroza
- JAK2
- ruxsolutynib

Keywords:

- Primary myelofibrosis
- JAK2
- Ruxolitinib

## A B S T R A C T

Primary myelofibrosis (PMF) is a Ph-negative myeloproliferative neoplasm (MPN), that manifests bone marrow fibrosis, cytopenias, splenomegaly, and constitutional symptoms. The conventional therapeutic options for patients with PMF consist of management of anemia, use of cytoreductive and immunomodulatory agents, and splenectomy or splenic irradiation. Cure is only achievable through allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. The discovery of crucial role of JAK2 signaling in pathogenesis of PMF has resulting in new JAK2 inhibitor therapy, such ruxolitinib or other investigated molecules.

© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Pierwotna mielofibroza (Primary Myelofibrosis; PMF) należy wg klasyfikacji WHO nowotworów układu krwiotwórczego do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych (Myeloproliferative Neoplasms; MPN), obok innych klasycznych przedstawicieli tej grupy: przewlekłej białaczki szpikowej (Chronic Myelogenous Leukaemia; CML), czerwienicy prawdziwej (Polycythemia Vera; PV), nadpłytkowości samoistnej (Essential Thrombocythemia; ET) i rzadziej rozpoznawanych chorób: przewlekłej białaczki neutrofilowej (Chronic Neutrophilic Leukaemia; CNL),

przewlekłej białaczki eozynofilowej (Chronic Eosinophilic Leukemia; CEL) i uogólnionej mastocytozy (Systemic Mastocytosis; SM) [1]. W grupie z włóknieniem w przebiegu czerwienicy prawdziwej (Post-PV Myelofibrosis) i nadpłytkowości samoistnej (Post-ETP Myelofibrosis) nazywana jest mielofibrozą (Myelofibrosis; MF). PMF, podobnie jak inne MPN rozwija się w następstwie klonalnego rozrostu macierzystych komórek krwiotwórczych z zachowanym dojrzewaniem, ale z dominacją linii granulocytarnej i megakariocytarnej. Częstość występowania PMF wynosi

\* Adres do korespondencji: Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul Staszica 11, 20-81 Lublin, Polska. Tel.: +48 815345468.

Adres email: [mariacioch@wp.pl](mailto:mariacioch@wp.pl) (M. Cioch).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.04.001>

0001-5814/© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

1 przypadek na 100 000 mieszkańców w ciągu roku. Średnia wieku chorych wynosi 67 lat. Choroba występuje z równą częstością u mężczyzn i kobiet [2].

### Patogeneza, obraz kliniczny, kryteria rozpoznawcze i czynniki prognostyczne

Główne cechy kliniczne PMF to: postępujące włóknienie szpiku, rozwój ognisk metaplastji szpikowej w śledzionie i wątrobie, skutkujące hepatosplenomegalią i pogłębiająca się w miarę trwania choroby cytopenia [3]. W przebiegu PMF wyróżnia się fazę prefibrotyczną i fibroosteosklerotyczną [1]. Wczesna faza prefibrotyczna charakteryzuje się powolnym, często utajonym początkiem, powiększaniem śledziony i zmianami w morfologii krwi, głównie pod postacią hiperleukocytozy z odmłodzeniem obrazu białokrwinkowego i trombocytozy. W zaawansowanej fazie fibroosteosklerotycznej obserwuje się narastanie hepatosplenomegalii, rozwijają się i pogłębiają w czasie cytopenie, pojawiają się objawy ogólne: osłabienie, poty, gorączka, chudnięcie, infekcje. Do obrazu klinicznego późnej fazy PMF należą: zmiany zakrzepowe i krwawienia. Istotnym postępowaniem w zrozumieniu patogenezy PMF było ustalenie funkcji kinazy JAK2, która należy do grupy niereceptorowych kinaz janusowych (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2), nazwanych tak ze względu na obecność w ich budowie dwóch dużych domen białkowych, co przypomina głowę o dwóch twarzach rzymskiego boga Janusa [4]. Kinaza JAK2, w układzie z czynnikiem transdukcijnym STAT pośredniczy w przenoszeniu sygnałów od receptorów dla cytokin do jądra komórkowego. Droga JAK/STAT odgrywa główną rolę w proliferacji i przeżyciu komórek. W roku 2005 wykryto w obrębie genu dla domeny JAK2, mającej charakter kinazy regulującej, mutację JAK2 V617F. Obecność tej mutacji upośledza funkcję kinazy regulującej, wskutek czego kinaza tyrozynowa, tworząca główną domenę JAK2 działa w sposób niekontrolowany, co zaburza funkcję cytokin i sprzyja proliferacji komórek. Najważniejsze cytokiny odpowiedzialne za obraz kliniczny u chorych na PMF to: TNF- $\beta$ , FGF, VEGF, a także IL-6, IL-8, IL-10, IL-16 i IL-2 [5]. Mutacja JAK2 V617F występuje u 95–97% chorych na PV i około połowy chorych na PMF i ET. Poza tym u chorych na PMF wykrywa się mutacje takich genów, jak: MPL, LNK, CBL, TET2, ASXL1, IDH, IKZF1 i EZH2 [6, 7]. Kryteria rozpoznawcze PMF sformułowane przez WHO zawarto w tabeli I [1, 7].

PMF jest chorobą przewlekłą. Mediana przeżycia wynosi 69 miesięcy, co udowodniły wieloośrodkowe badania europejskie obejmujące grupę ponad 1000 chorych. Najczęstszą przyczyną zgonu jest transformacja do ostrej białaczki (31%), progresja choroby bez transformacji (19%), powikłania zakrzepowe (14%) i krwotoczne (5%) oraz poważne infekcje (10%) [2, 8]. W celu ustalenia prognozy u chorego z rozpoznaniem PMF posługujemy się jednym z kilku wskaźników prognostycznych (IPSS, DIPSS, DIPSS Plus). Za najbardziej precyzyjny uważany jest DIPSS Plus (Dynamic International Prognostic Score System Plus), który uwzględnia: wiek >65 lat, występowanie objawów ogólnych, stężenie hemoglobiny <10g%, liczbę krwinek białych >25 G/L, odsetek blastów we krwi >1%, liczbę płytek krwi < 100 G/L, konieczność transfuzji i niekorzystny kariotyp (+8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, 11q23, zmiany chromosomowe złożone). Zestawienie znanych obecnie wskaźników

**Tabela I – Kryteria rozpoznawcze pierwotnej mielofibrozy**  
**Table I – Diagnostic criteria for primary myelofibrosis**

#### KRYTERIA DUŻE

1. Histologia szpiku: atypowe megakariocyty, rozplem włókien retikuliny i/lub kolagenowych; przy braku włóknienia – zwiększenie komórkowości szpiku z proliferacją linii granulocytarnej i zmniejszoną erytropoezą
2. Brak kryteriów WHO dla innych nowotworów mieloidalnych
3. Obecność JAK2 V617F i/lub innego markera klonalności lub wykluczenie reaktywnego włóknienia

#### KRYTERIA MAŁE

1. Leukoerytroblastoza
2. Zwiększone stężenie LDH
3. Niedokrwistość
4. Splenomegalia

PMF: 3 kryteria duże + 2 małe

prognostycznych przedstawiono w tabeli II [2, 8]. Ocena wskaźnika prognostycznego u każdego chorego jest niezbędnym warunkiem aktualnie obowiązującego spersonalizowanego podejścia do leczenia PMF i ma szczególne znaczenie przy kwalifikacji do transplantacji komórek krwiotwórczych.

### Leczenie pierwotnej mielofibrozy

Aktualnie dostępne metody leczenia chorych na PMF dzielimy na nietransplantacyjne i transplantacyjne (Tab. III). Sposoby terapii nietransplantacyjne polegają na leczeniu niedokrwistości, leczeniu ograniczającym proliferację i splenomegalię oraz leczeniu wspomagającym.

### Leczenie niedokrwistości

W leczeniu niedokrwistości stosuje się kortykosteroidy, androgeny (metenolon, metandrostenolon, oksymetolon,

**Tabela II – Systemy prognostyczne w pierwotnej mielofibrozie**

**Table II – Prognostic scoring systems for primary myelofibrosis**

CZYNNIK	IPSS	DIPSS	DIPSS PLUS
Wiek > 65 lat	+	+	+
Objawy ogólne	+	+	+
Hb < 10%	+	+	+
WBC > 25 G/L	+	+	+
Blasty we krwi >1%	+	+	+
PLT < 100 G/L			+
Konieczność transfuzji			+
Niekorzystny kariotyp			+
	1 punkt każdy	1 punkt każdy, ale Hb = 2 punkty	1 punkt każdy
Małe ryzyko – low risk (0 pkt): przeżycie 135 mies.			
Pośrednie I – intermediate risk I (1 pkt): przeżycie 95 mies.			
Pośrednie II – intermediate risk II (2 pkt): przeżycie 48 mies.			
Duże – high risk ( $\geq 3$ ): przeżycie 27 mies.			
IPSS – Międzynarodowy System Prognostyczny (International Prognostic Score System).			
DIPSS –Dynamiczny Międzynarodowy System Prognostyczny (Dynamic International Prognostic Score System).			

**Tabela III – Zestawienie aktualnie dostępnych metod leczenia pierwotnej mielofibrozy**  
**Table III – Current treatment methods for primary myelofibrosis**

<b>OPCJE NIETRANSPLANTACYJNE</b>
<b>Leczenie niedokrwistości</b>
kortykosteroidy, androgeny, danazol, rhuEPO, talidomid, lenalidomid
<b>Leczenie hamujące proliferację i ograniczające splenomegalie</b>
hydroksykarbamid, kładrybina, napromienianie, wycięcie śledziony, ruksolitynib
<b>Leczenie wspomagające</b>
preparaty krwiopochodne
<b>OPCJE TRANSPLANTACYJNE</b>
transplantacja allogeniczna z mieloablacyjnym kondycjonowaniem
transplantacja z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności

nandrolon, fluoksymesteron) i danazol. Środkami tymi można uzyskać poprawę obrazu czerwonych krwinek u 30–40% chorych [9]. Wykazano, że stosowanie rekombinowanej erytropoetyny, co jest znacznie droższą formą leczenia, daje pozytywny efekt u mniejszej liczby chorych (23%), a przy tym może przyczynić się do nasilenia splenomegalii [10]. Znacznie lepsze efekty można uzyskać, stosując talidomid, lek o wielokierunkowym działaniu: hamujący angiogenezę, pobudzający apoptozę, hamujący proliferację, modulujący wydzielanie cytokin i funkcję komórek podścieliska szpiku oraz stymulujący komórki T. W latach 2001–2010 ukazało się 11 znaczących publikacji dotyczących zastosowania talidomidu u chorych na PMF [11, 12]. Stosując dawkę talidomidu od 50 do nawet 800 mg na dobę, można uzyskać niezależnie od transfuzji u 20–100% chorych i zmniejszenie wymiarów śledziony u 19–31% chorych. Najczęściej obserwowane objawy toksyczne po talidomidzie to: zaparcia, polineuropatia obwodowa, zakrzepica żylna i neutropenia. Tych niekorzystnych działań ubocznych w znacznym stopniu pozbawiony jest lenalidomid, który daje szczególnie dobry efekt terapeutyczny (poprawa obrazu czerwonych krwinek, ograniczenie splenomegalii) u chorych na PMF z 5q- [5, 13].

### Leczenie ograniczające proliferację i splenomegalie

Podstawowym lekiem stosowanym w celu ograniczenia proliferacji u chorych na PMF, a także we wszystkich innych typach MPN, jest hydroksykarbamid (hydroksymocznik, HU). Pod względem chemicznym jest to kwas hydroksamowy, hamujący reduktazę rybonukleotydową i w konsekwencji syntezę DNA. HU hamuje proliferację wszystkich szeregów krwiotwórczych, ale zmniejsza przede wszystkim liczbę granulocytów, w mniejszym stopniu krwinek czerwonych i płytek. Skuteczna dawka wynosi 2–3 g/dobę. Należy ją stosować przez okres 2–3 miesięcy, a następnie ustalić dawkę podtrzymującą. Najczęściej występującym ograniczeniem w stosowaniu HU są cytopenie. U części chorych pojawiają się owrzodzenia nóg, zapalenie jamy ustnej, objawy gastryczne i infekcje. HU prowadzi do zmniejszenia wymiarów śledziony o 25% u 35% chorych, a o 50% u 17% chorych [14, 15]. Inne leki, znacznie rzadziej stosowane w celu ograniczenia proliferacji

to: busulfan i melfalan [14, 15]. Ostatnio ukazały się doniesienia o stosunkowo dużej skuteczności u chorych na PMF z nasiloną proliferacją kładrybiny. Lek stosowany w monoterapii w dawce 5 mg/m<sup>2</sup> dożylnie przez 5 kolejnych dni powtarzany do 4–6 cykli w odstępach miesięcznych prowadzi do zmniejszenia wymiarów śledziony i liczby krwinek białych u 55% chorych, redukcji liczby płytek u 50% i poprawy obrazu czerwonych krwinek u 40% chorych [16]. Kolejnym lekiem stosowanym w celu ograniczenia proliferacji jest interferon  $\alpha$ , zarówno jego postać standardowa, jak i pegylowana. Prezentowane w literaturze wyniki leczenia nie są zbyt zachęcające, z wyjątkiem wyników opublikowanych przez grupę francuską, która u 64% chorych na PMF leczonych pegylowaną postacią interferonu  $\alpha$  uzyskała całkowitą remisję [14, 17].

Poważnym wyzwaniem terapeutycznym u chorych na PMF jest ograniczenie wielkości śledziony. W chorobie tej śledziona osiąga największe rozmiary ze wszystkich znanych nowotworów układu krwiotwórczego. Splenomegalia, będąca konsekwencją pozaszpikowej hematopoezy jest przyczyną uczucia pełności i bólów w jamie brzusznej, wzdęć, nadciśnienia wrotnego i cytopenii. Poważnym dylematem u chorych ze skrajnie nasiloną splenomegalią jest podjęcie decyzji o splenektomii. Zabieg ten wykonuje się u chorych z masywną splenomegalią, dającą uciążliwe dolegliwości, w przypadku nadciśnienia wrotnego, zwłaszcza powikłanego krwawieniem z żyłaków przełyku, u pacjentów z kacheksją i niedokrwistością zależną od transfuzji, przy braku hepatomegalii [14, 18]. Przygotowanie do zabiegu polega głównie na utrzymaniu liczby płytek na poziomie nie większym niż 200 G/L poprzez wykonanie aferezy i zastosowanie hydroksykarbamidu [5]. Po splenektomii obowiązuje podawanie heparyny przez okres 4–6 tygodni i wykonanie ultrasonografii żył trzewnych w 7. i 30. dniu po zabiegu w celu wykrycia ewentualnych zakrzepów. Dzięki splenektomii można uzyskać poprawę obrazu czerwonych krwinek u 50% i zwiększenie liczby płytek u blisko 30% chorych. Niestety splenektomia wiąże się z dość dużym ryzykiem ciężkich powikłań okołoperacyjnych (30–50%) i zgonu (5–10%). Najpoważniejsze powikłania to: krwawienia, zakrzepica, zakażenia, nasilenie mieloproliferacji z hiperleukocytozą i nadpłytkowością, a także hepatomegalia, wskutek przeniesienia ognisk metaplastji szpikowej ze śledziony do wątroby. W przypadku obecności przeciwskażeń do splenektomii lub braku na nią zgody chorych kwalifikuje się czasem do radioterapii w dawce 100–500 cGy w 5–10 frakcjach. Można w ten sposób uzyskać zmniejszenie wymiarów śledziony u 60–90% chorych, niestety efekt utrzymuje się stosunkowo krótko, a przy tym często dochodzi do rozwoju poważnych cytopenii, będących w 10–15% przyczyną zgonu [5]. Poważnym powikłaniem radioterapii śledziony jest powstanie zrostów w następstwie włóknienia popromiennego, co może uniemożliwić późniejszą splenektomię ze wskazań życiowych.

### Transplantacja komórek krwiotwórczych

Jedyną aktualnie dostępną metodą terapeutyczną, która może doprowadzić do wyleczenia z PMF, jest allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych (*Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation*; AlloHSCT), która nadal

niestety wiąże się z dość dużą śmiertelnością (*Treatment Related Mortality*; TRM: 30–40%). Wyróżniamy 2 główne sposoby AlloHSCT, zależne od kondycjonowania: transplantację z mieloablacyjnym kondycjonowaniem (*Myeloablative Conditioning*; MAC) i kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności (*Reduced Intensity Conditioning*; RIC). Metoda MAC wiąże się z większą śmiertelnością, ale za to występuje po jej zastosowaniu mniej nawrotów i przypadków poważnej choroby przeszczep-przeciwko-gospodarzowi (*Graft versus Host Disease*; GvHD). Ze względu na dużą intensywność MAC stosuje się u ludzi młodszych (do 45. rż.). Metoda RIC wiąże się z mniejszą śmiertelnością związaną z transplantacją, ale obserwuje się więcej nawrotów, częściej też występuje GvHD. RIC można stosować u ludzi starszych (45.–65. rż.). Analiza retrospektywna (lata 1989–2005) grupy 51 chorych na PMF poddanych AlloHSCT w 19 ośrodkach brytyjskich wykazała pewną przewagę metody MAC nad RIC. Mimo większej TRM (41 vs 32%) rzadziej występuje GvHD (30 vs 35%), jest mniejsza nawrotowość (15 vs 46%), stąd dłuższy 3-letni czas PFS (*Progression Free Survival*) i OS (*Overall Survival*); odpowiednio 44 vs 24% i 44 vs 31% [19]. Badania kliniczne wykazały niekorzystny wpływ na wynik transplantacji dużego włóknienia szpiku i dużego stopnia zaawansowania choroby. Najlepszym sposobem kondycjonowania wydaje się być schemat BuCy (busulfan + cyklofosfamid) [20]. Retrospektywna analiza 289 chorych na PMF poddanych AlloHSCT, dokonana przez CIBMTR (*Center for International Bone Marrow Transplant Research*), wykazała 5-letni OS na poziomie 37% w przypadku transplantacji od dawców rodzinnych i 30% w przypadku transplantacji od dawców niespokrewnionych [21]. Ważnym pytaniem stawianym przez transplantologów jest: czy wykonywać splenektomię przed AlloHSCT? Obecnie uważa się, że jest ona uzasadniona w sytuacji, kiedy podłużny wymiar śledziony przekracza 22 cm, ponieważ jej pozostawienie zwiększa odsetek zgonów związanych z nawrotem po transplantacji (13% vs 56%). W przypadku mniejszej śledziony różnica w zgonach nie jest istotna; wymiary narządu w większości przypadków normalizują się w ciągu roku od AlloHSCT [22]. Według opinii większości badaczy AlloHSCT powinna być rozważona u wszystkich młodszych pacjentów z grupy dużego ryzyka i pośredniego II, mających zgodnego dawcę.

## Ruksolitynib

Z uwagi na udowodnione znaczenie JAK2 w patogenezie PMF duże nadzieje na poprawę wyników leczenia wiąże się z wprowadzeniem do terapii jej inhibitorów. Aktualnie prowadzone są badania nad kilkoma takimi lekami, a jeden spośród nich został w roku 2011 zarejestrowany. Jest to ruksolitynib, który działa poprzez hamowanie cytokin oraz receptorów dla czynników wzrostu poprzez szlaki JAK1 i JAK2, a także bezpośrednio hamowanie wzrostu komórek nowotworowych. Lek jest w równym stopniu skuteczny w pierwotnej, jak i wtórnej mielofibrozie. Jego działanie jest niezależne od występowania mutacji JAK2 V617F [23]. W ramach badań klinicznych III fazy przeprowadzono 2 randomizowane badania: COMFORT I i COMFORT II. W pierwszym badaniu porównano grupę chorych przyjmujących

ruksolitynib z grupą przyjmującą placebo. W badaniu COMFORT II porównano grupę chorych leczonych ruksolitynibem z grupą otrzymującą najlepszą dostępną terapię. Najważniejszy pozytywny efekt leczenia ruksolitynibem to zmniejszenie wymiarów śledziony. Po 24 tygodniach leczenia odsetek chorych, u których śledziona zmniejszyła się o co najmniej 35% w badaniu COMFORT I wyniósł 45,9%, a w badaniu COMFORT II 31,6% [24, 25]. Leczenie ruksolitynibem wpływa także na szereg parametrów laboratoryjnych – zmniejszenie liczby kopii JAK2V617F, zmniejszenie stężenia cytokin prozapalnych i zmniejszenie włóknienia szpiku [26]. U chorych leczonych ruksolitynibem wykazano także zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych i poprawę jakości życia. Niestety okazało się, że lek nie ma istotnego wpływu na poprawę obrazu czerwonokrwinkowego i liczbę transfuzji. Dwuletni okres obserwacji chorych uczestniczących w badaniach COMFORT sugeruje, że pacjenci z grupy dużego ryzyka lub pośredniego II otrzymujący ruksolitynib mają dłuższy czas przeżycia w porównaniu z tymi, którzy przyjmowali placebo lub najlepszą tradycyjną terapię [28].

Przy zastosowaniu typowej dawki ruksolitynibu objawy toksyczne występują stosunkowo rzadko (kilka procent) i nie mają poważnego charakteru. Najczęściej opisywane to: biegunka, wzrost wagi, zmęczenie, ból głowy, obrzęki, bóle nóg, skurcze mięśniowe, krwawienie z nosa. Z objawów hematologicznych najczęściej obserwuje się małopłytkowość, ale w zasadzie dotyczy to tylko chorych, którzy przyjmują dawkę 25 mg/dobę (małopłytkowość w stopniu 3. wg WHO – 26%, a w stopniu 4. – 11%). Ważną informacją dla klinicystów jest fakt, że odstawienie ruksolitynibu powoduje burzliwy nawrót wszystkich objawów klinicznych w ciągu 1 tygodnia, co jest wynikiem gwałtownego wyrzutu cytokin do krwi. W celu ograniczenia nasilenia zespołu odstawienia leku proponuje się przejściowe podawanie kortykosteroidów [23, 27]. Wydaje się, że dobrym wskazaniem do zastosowania ruksolitynibu jest ograniczenie proliferacji i zmniejszenie wielkości śledziony przed alloHSCT [23, 28].

W ostatnim czasie prowadzone są także badania nad terapią polegającą na połączeniu ruksolitynibu z różnymi innymi lekami, zarówno tradycyjnymi (danazol, androgeny), jak i nowymi, m.in. z lenalidomidem, pomalidomidem i panobistatem [14, 23, 29]. Należy mieć nadzieję, że tego rodzaju terapia skojarzona będzie bardziej skuteczna od ruksolitynibu stosowanego w monoterapii.

## Badania nad nowymi lekami

Aktualnie prowadzone są liczne badania kliniczne nad różnymi nowymi lekami u chorych na PMF (Tab. IV). Część leków jest już zarejestrowana do stosowania w innych chorobach (przewlekłej białaczce szpikowej, zespołach mielodysplastycznych, szpiczaku plazmocytowym). Są to m.in.: inhibitory kinazy tyrozynowej (dazatynib), leki immunomodulujące (pomalidomid), inhibitory proteasomu (bortezomib), leki hipometylujące (azacytydyna, decytabina), inhibitory deacetylazy histonowej (giwinostat, panobinostat), inhibitory angiogenezy (bewacizumab). Druga grupa badanych leków to nowe cząsteczki będące inhibitorami JAK2: TG101348, CEP701 [7, 14, 15, 23, 24, 29–31].

**Tabela IV – Wykaz nowych, aktualnie badanych leków u chorych na pierwotną mielofibrozę**  
**Table IV – New drugs investigated in patients with primary myelofibrosis**

LEKI O PODSTAWOWYM WSKAZANIU INNYM NIŻ PMF	INHIBITORY JAK2
Inhibitory kinazy tyrozynowej dazatynib	NS-018
Leki immunomodulujące lenalidomid, pomalidomid	BMS-911543
Inhibitory proteasomu bortezomib	AZD1480
Leki hipometylujące azacytydyna, decytabina	LY2784544
Inhibitory deacetylazy histonowej giwinostat, panobinostat	CYT387
Inhibitory angiogenezy sunitynib, bewacizumab	SB1518
Inhibitory m-TOR ewerolimus	TG101348
Inhibitory BCL-2 obatoklaks	SAR302503
Inhibitory transferazy farnesylowej tipifarnib	CEP701 (lestaurtynib) XL019

## Podsumowanie

Pierwotna mielofibroza jest chorobą heterogenną, stąd też konieczna jest indywidualizacja terapii, zależnie od wartości wskaźnika prognostycznego. Jedyną metodą, która może doprowadzić do wyleczenia, jest transplantacja komórek krwiotwórczych. AlloHSCT powinna być rozważona u wszystkich młodszych pacjentów z grupy dużego ryzyka i pośredniego II, mających zgodnego dawcę. Inhibitory JAK2, jako leki o dużej skuteczności, a przy tym małej toksyczności, mogą być stosowane we wszystkich symptomatycznych grupach ryzyka, także w celu redukcji wielkości śledziony przed transplantacją szpiku.

## Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

## Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

## Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

## Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris. et al. Who classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. Lyon: IARC; 2008, 31-65.
- [2] Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113:2895–2901.
- [3] Abdel-Wahab OI, Levine RL. Primary myelofibrosis: update on definition, pathogenesis, and treatment. *Annu Rev Med* 2009;60:233–245.
- [4] Lewandowski K. Rola kinaz JAK w patogenezie nowotworów mieloproliferacyjnych Philadelphia-ujemnych. *Możliwości terapii celowanej*. *OncoReview* 2011;1:171–182.
- [5] Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood* 2011;117:3494–3500.
- [6] Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia* 2010;24:1128–1130.
- [7] Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol* 2011;5:573–582.
- [8] Vannucchi AM. Management of myelofibrosis. *Hematology* 2011;222–230.
- [9] Arana-Yi C, Quintas-Cardama A, Giles F, et al. Advances in the therapy of chronic idiopathic myelofibrosis. *The Oncologist* 2006;11:929–943.
- [10] Huang J, Tefferi A. Erythropoiesis stimulating agents have limited therapeutic activity in transfusion-dependent patients with primary myelofibrosis regardless of serum erythropoietin level. *Eur J Haematol* 2009;83:154–155.
- [11] Holle N, de Witte T, Mandigers C, Schaap N, Raymakers R. Thalidomide and lenalidomide in primary myelofibrosis. *Neth J Med* 2010;68:293–298.
- [12] Mesa RA, Elliott MA, Schroeder G, Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: therapeutic options in 2003. *Mayo Clin Proc* 2004;79:883–889.
- [13] Mesa RA, Yao X, Cripe LD, et al. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood* 2010;116:4436–4438.
- [14] Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood* 2009;113:5394–5400.
- [15] Barosi G, Rosti V, Vannucchi AM. Therapeutic approaches in myelofibrosis. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:1597–1600.
- [16] Faoro LN, Tefferi A, Mesa RA. Long-term analysis of the palliative benefit of 2-chlorodeoxyadenosine for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Eur J Haematol* 2005;74:117–120.
- [17] Ianotto JC, Boyer-Perrard F, Gyan E, et al. Efficacy and safety of pegylated-interferon  $\alpha$ -2a in myelofibrosis: a study by the FIM and GEM French cooperative groups. *Br J Haematol* 2013;162:783–791.
- [18] Mishchenko E, Tefferi A. Treatment options for hydroxyurea-refractory disease complications in myeloproliferative neoplasms: JAK2 inhibitors, radiotherapy, splenectomy and transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Eur J Haematol* 2010;85:192–199.
- [19] Stewart WA, Pearce R, Kirkland KE, et al. The role of allogeneic SCT in primary myelofibrosis: a British Society for Blood and Marrow Transplantation study. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1587–1590.
- [20] Deeg HJ, Gooley TA, Flowers MED, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood* 2003;102:3912–3918.
- [21] Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, et al. Outcome of Transplantation for Myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:358–367.

- 
- [22] Bacigalupo A, Soraru M, Dominietto A, et al. Allogeneic hemopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:458-463.
- [23] Keohane C, Radia DH, Harrison CN. Treatment and management of myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. *Biologics: Targets and Therapy* 2013;7: 189-198.
- [24] Mascarenhas JO, Orazi A, Bhalla KN, et al. Advances in myelofibrosis: a clinical case approach. *Haematologica* 2013;98:1499-1500.
- [25] Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica* 2013;98:1865-1871.
- [26] Wilkins BS, Radia D, Woodley C, et al. Resolution of bone marrow fibrosis in a patient receiving JAK1/JAK2 inhibitor treatment with ruxolitinib. *Haematologica* 2013;98:1872-1876.
- [27] Harrison C, Mesa R, Ross D, et al. Practical management of patients with myelofibrosis receiving ruxolitinib. *Expert Rev Hematol* 2013;6:511-523.
- [28] Kantarjian HM, Silver RT, Komrokji RS, et al. Ruxolitinib for myelofibrosis—an update of its clinical effects. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:638-645.
- [29] Mesa RA. Assessing new therapies and their overall impact in myelofibrosis. *Hematology* 2010;115-121.
- [30] Santos FPS, Verstovsek S. JAK2 inhibitors: What's the true therapeutic potential? *Blood Rev* 2011;25:53-63.
- [31] Guglielmelli P, Vannucchi AM. Recent advances in diagnosis and treatment of chronic myeloproliferative neoplasms. *Med Rep* 2010;2:1-6.